

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

選択的セロトニン再取り込み阻害剤

劇薬、処方箋医薬品

日本薬局方パロキセチン塩酸塩錠

パロキセチン錠 5mg「DSEP」**パロキセチン錠 10mg「DSEP」****パロキセチン錠 20mg「DSEP」**

PAROXETINE TABLETS「DSEP」

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬・処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	パロキセチン錠 5mg「DSEP」： 1錠中パロキセチン塩酸塩水和物（日局）5.69mg （パロキセチンとして 5mg） パロキセチン錠 10mg「DSEP」： 1錠中パロキセチン塩酸塩水和物（日局）11.38mg （パロキセチンとして 10mg） パロキセチン錠 20mg「DSEP」： 1錠中パロキセチン塩酸塩水和物（日局）22.76mg （パロキセチンとして 20mg）
一般名	和名：パロキセチン塩酸塩水和物（JAN） 洋名：Paroxetine Hydrochloride Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始 年月日	製造販売承認年月日：2012年2月15日 薬価基準収載年月日：2012年6月22日 販売開始年月日：2012年6月22日
製造販売（輸入）・ 販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本 IF は 2023 年 3 月改訂（第 2 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。

最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ

[\(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>\)](https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html)にて公開されて入手可能となっている。

日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

[IFの様式]

- ① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2018」（以下、「IF 記載要領 2018」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2018」は、平成 31 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2018」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018 年 10 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	23
1. 開発の経緯	1	4. 吸 収	23
2. 製品の治療学的特性	1	5. 分 布	23
3. 製品の製剤学的特性	1	6. 代 謝	24
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	7. 排 泄	24
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	8. トランスポーターに関する情報	24
6. RMPの概要	1	9. 透析等による除去率	24
II. 名称に関する項目	2	10. 特定の背景を有する患者	24
1. 販売名	2	11. その他	24
2. 一般名	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
3. 構造式又は示性式	2	1. 警告内容とその理由	25
4. 分子式及び分子量	2	2. 禁忌内容とその理由	25
5. 化学名（命名法）	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
III. 有効成分に関する項目	4	5. 重要な基本的注意とその理由	26
1. 物理化学的性質	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	7. 相互作用	32
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	8. 副作用	34
IV. 製剤に関する項目	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
1. 剤 形	5	10. 過量投与	37
2. 製剤の組成	5	11. 適用上の注意	37
3. 添付溶液の組成及び容量	6	12. その他の注意	37
4. 力価	6	IX. 非臨床試験に関する項目	39
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	1. 薬理試験	39
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	2. 毒性試験	39
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	40
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	1. 規制区分	40
9. 溶出性	7	2. 有効期間又は使用期限	40
10. 容器・包装	14	3. 包装状態での貯法	40
11. 別途提供される資材類	14	4. 取扱い上の注意点	40
12. その他	14	5. 患者向け資材	40
V. 治療に関する項目	15	6. 同一成分・同効薬	40
1. 効能又は効果	15	7. 国際誕生年月日	40
2. 効能又は効果に関連する注意	15	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載 年月日、販売開始年月日	41
3. 用法及び用量	15	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	41
4. 用法及び用量に関連する注意	16	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	41
5. 臨床成績	16	11. 再審査期間	41
VI. 薬効薬理に関する項目	18	12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	13. 各種コード	41
2. 薬理作用	18	14. 保険給付上の注意	41
VII. 薬物動態に関する項目	20	XI. 文 献	42
1. 血中濃度の推移	20	1. 引用文献	42
2. 薬物速度論的パラメータ	23		

2. その他の参考文献	43		
XII. 参考資料	44	XIII. 備 考	45
1. 主な外国での発売状況	44	1. 調剤・服薬支援に際し臨床判断を行うにあたっての 参考情報	45
2. 海外における臨床支援情報	44	2. その他の関連資料	46

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
<i>in vitro</i>	in vitro	試験管内で（の）
<i>in vivo</i>	in vivo	生体内で（の）
K	Kalium	カリウム
OAB	Overactive Bladder	過活動膀胱
OD	oral disintegrant	口腔内崩壊錠
PTP	press through package	PTP 包装シート
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RRT	relative retention time	相対保持時間
rpm	revolutions per minute	1 分の間での回転数
$t_{1/2}$	half-life	半減期
Tmax	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
γ -GPT	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスぺプチターゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

パロキセチン塩酸塩水和物は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤であり、本邦では 2000 年 11 月に上市されている。パロキセチン錠 5mg「DSEP」、パロキセチン錠 10mg「DSEP」及びパロキセチン錠 20mg「DSEP」は、第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成 17 年 3 月 31 日付薬食発第 0331015 号に基づき、規格及び試験方法を設定して加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2012 年 2 月に承認を取得し、2012 年 6 月より発売を開始した。

その後、社会不安障害と外傷後ストレス障害の効能・効果及び用法・用量追加の一部変更承認申請を行い、2014 年 8 月に承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1)本剤は選択的なセロトニン（5-HT）取り込み阻害作用を示し、神経間隙内の 5-HT 濃度を上昇させ、反復経口投与により 5-HT_{2C} 受容体の down-regulation を誘発させ、抗うつ作用及び抗不安作用を示す。

(2)重大な副作用として、セロトニン症候群、悪性症候群、痙攣、錯乱、幻覚、せん妄、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、重篤な肝機能障害、横紋筋融解症、白血球減少、血小板減少、汎血球減少、無顆粒球症、アナフィラキシーが報告されている。

3. 製品の製剤学的特性

(1) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。

(2) また、薬剤の特徴や疾患の特性をイメージしたオリジナルシンボルを表示している。

(3) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に、1 錠ごとに GS1 データバーを表示している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

パロキセチン錠 5mg 「DSEP」

パロキセチン錠 10mg 「DSEP」

パロキセチン錠 20mg 「DSEP」

(2)洋名

PAROXETINE TABLETS 5mg 「DSEP」

PAROXETINE TABLETS 10mg 「DSEP」

PAROXETINE TABLETS 20mg 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和名（命名法）

パロキセチン塩酸塩水和物（JAN）

(2)洋名（命名法）

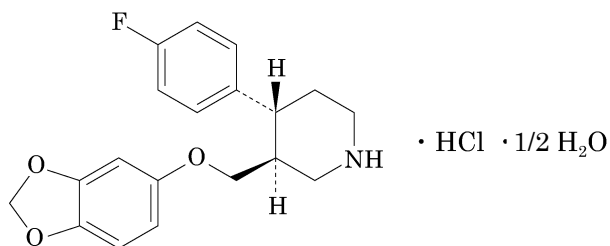
Paroxetine Hydrochloride Hydrate（JAN）

Paroxetine（INN）

(3)ステム

セロトニン and/or ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、フルオキセチン誘導体：-oxetine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₂₀FNO₃·HCl·1/2H₂O

分子量：374.83

5. 化学名（命名法）

(3*S*, 4*R*)-3-[(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)methyl]-4-(4-fluorophenyl)piperidine monohydrochloride hemihydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：NAS-PAO5mg（パロキセチン錠 5mg 「DSEP」）

開発番号：NAS-PAO10mg（パロキセチン錠 10mg 「DSEP」）

開発番号：NAS-PAO20mg（パロキセチン錠 20mg 「DSEP」）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水に溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 140℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-83~-93°（脱水物に換算したものの 0.1g、エタノール（99.5）、20mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方パロキシチン塩酸塩水和物の確認試験法による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法）

(3) 塩化物の定性反応

定量法：日本薬局方パロキシチン塩酸塩水和物の定量法による。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 剤形の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
パロキセチン錠 5mg「DSEP」	フィルム コーティング錠	黄白色			
			6.5	3.6	152
パロキセチン錠 10mg「DSEP」	フィルム コーティング錠	帯紅白色			
			6.5	3.6	152
パロキセチン錠 20mg「DSEP」	フィルム コーティング錠	帯紅白色			
			8.0	4.1	253

(3) 識別コード

パロキセチン錠 5mg「DSEP」 : パロキセチン 5 DSEP パロキセチン 5 第一三共エスファ

パロキセチン錠 10mg「DSEP」 : パロキセチン 10 DSEP パロキセチン 10 第一三共エスファ

パロキセチン錠 20mg「DSEP」 : パロキセチン 20 DSEP パロキセチン 20 第一三共エスファ

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	1錠中の有効成分	添加剤
パロキセチン錠 5mg「DSEP」	1錠中パロキセチン塩酸塩水和物（日局）5.69mg （パロキセチンとして 5mg）	リン酸水素カルシウム水和物、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
パロキセチン錠 10mg「DSEP」	1錠中パロキセチン塩酸塩水和物（日局）11.38mg （パロキセチンとして 10mg）	リン酸水素カルシウム水和物、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ
パロキセチン錠 20mg「DSEP」	1錠中パロキセチン塩酸塩水和物（日局）22.76mg （パロキセチンとして 20mg）	リン酸水素カルシウム水和物、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ

IV. 製剤に関する項目

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱 量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年）の結果、パロキセチン錠 5mg 「DSEP」、パロキセチン錠 10mg 「DSEP」及びパロキセチン錠 20mg 「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間は安定であることが確認された。

(1)加速条件下での安定性試験

PTP 包装

試験項目〔規格値 ^{※1} 〕		40±1℃、75±5%RH			
		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状	錠 5mg〔黄白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適
	錠 10mg〔帯紅白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適
	錠 20mg〔帯紅白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適
確認試験：紫外可視吸収スペクトル〔※2〕		適	適	適	適
溶出試験	錠 5mg、錠 10mg〔pH1.2、50rpm、30 分、85%以上〕	適			適
	錠 20mg〔pH1.2、50rpm、45 分、85%以上〕	適			適
定量〔95.0～105.0%〕（平均含有率（%）±C.V.） ^{※3}	錠 5mg	99.0±0.1	99.0±0.2	98.7±0.3	98.8±0.5
	錠 10mg	99.4±0.3	99.5±0.1	99.1±0.6	99.2±0.2
	錠 20mg	99.1±0.5	98.9±0.4	99.4±0.6	99.2±0.3

※1：規格値は試験実施時の値

※2：波長 233～237nm、263～267nm、269～273nm 及び 293～297nm に吸収の極大を示す。

※3：3Lot の平均値

(2)長期保存試験

PTP 包装

試験項目〔規格値※1〕		25℃、60%RH				
		開始時	1年後	2年後	3年後	
性状	錠 5mg〔黄白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適	
	錠 10mg〔帯紅白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適	
	錠 20mg〔帯紅白色のフィルムコーティング錠〕	適	適	適	適	
確認試験：紫外可視吸収スペクトル〔※2〕		適			適	
溶出試験	錠 5mg、錠 10mg〔pH1.2、50rpm、30分、85%以上〕	適	適	適	適	
	錠 20mg〔pH1.2、50rpm、45分、85%以上〕	適	適	適	適	
定量〔95.0～105.0%〕（平均含有率（%））※3		錠 5mg	100.1	99.4	99.4	99.7
		錠 10mg	98.3	99.5	99.2	99.8
		錠 20mg	99.5	99.9	99.5	99.0

※1：規格値は試験実施時の値

※2：波長 233～237nm、263～267nm、269～273nm 及び 293～297nm に吸収の極大を示す。

※3：3Lot の平均値

(3)無包装状態での安定性試験

パロキセチン錠 5mg「DSEP」、パロキセチン錠 10mg「DSEP」及びパロキセチン錠 20mg「DSEP」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験〔性状、純度試験（類縁物質）、溶出試験、定量、硬度〕を行った。

	試験条件	結果		
		錠 5mg「DSEP」	錠 10mg「DSEP」	錠 20mg「DSEP」
温度	40℃、3 ヶ月、褐色ガラス瓶（密栓）	変化なし	変化なし	変化なし
湿度	25℃、75%RH、3 ヶ月、褐色ガラス瓶（開栓）	硬度やや低下	硬度やや低下	硬度やや低下
光	総照射量 120 万 Lux・hr、無色ガラス瓶（密栓）	変化なし	変化なし	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性²⁾

(1)公的溶出試験

パロキセチン錠 5mg「DSEP」、パロキセチン錠 10mg「DSEP」及びパロキセチン錠 20mg「DSEP」は、日本薬局方医薬品各条に定められたパロキセチン塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認された。

溶出規格					試験結果 (%)
表示量	試験液	回転数	規定時間	溶出率	
5mg	pH1.2	50rpm	45分	80%以上	96.7～98.6
10mg	pH1.2	50rpm	45分	80%以上	97.9～100.7
20mg	pH1.2	50rpm	45分	75%以上	94.9～101.1

(2)後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験

1) パロキセチン錠 5mg 「DSEP」

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

標準製剤：パロキセチン錠 10mg 「DSEP」

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

水 日本薬局方精製水

回転数：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH5.0)

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って同等性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【水、50rpm】、【pH5.0、100rpm】：

平均溶出率：標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

【pH5.0、50rpm】：

平均溶出率：標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

【pH6.8、50rpm】：

平均溶出率：標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

試験結果：すべての溶出試験条件において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

溶出挙動における同等性 (パロキセチン錠 5mg 「DSEP」 及び標準製剤の平均溶出率の比較)

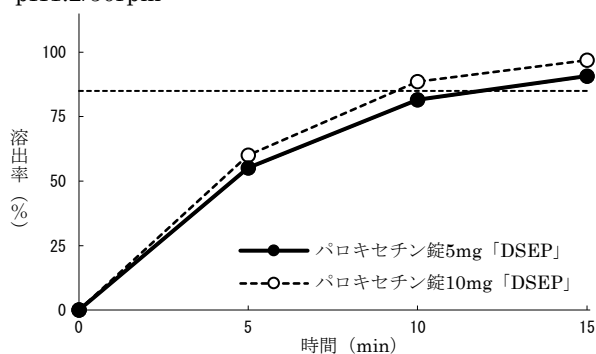
試験条件	溶出時間 (分)	平均溶出率(%)			判定	判定基準 (パロキセチン錠 5mg 「DSEP」 の溶出条件)		
		パロキセチン錠 5mg 「DSEP」	パロキセチン錠 10mg 「DSEP」	差 (絶対値)				
50rpm	pH1.2	15	90.7	96.8	6.1	適	≥85%又は±10%	
	pH5.0	5	44.7	50.2	5.5	適		
		30	83.9	87.4	3.5			
	pH6.8	5	51.3	46.6	4.7	適	±10%又はf2関数≥50	
		90	85.6	84.4	1.2			
水	15	85.9	88.9	3.0	適			
100rpm	pH5.0	15	98.3	99.2	0.9	適		≥85%又は±10%

最終比較時点でのパロキセチン錠 5mg 「DSEP」 の個々の溶出率 (%)

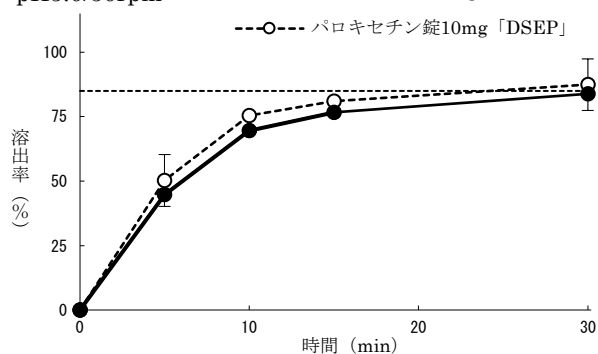
試験条件	最終比較時点 : 15分			平均溶出率 : 90.7%			上限 : 105.7%			下限 : 75.7%			判定
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
pH1.2/ 50rpm	94.4	81.4	92.8	93.4	82.0	93.8	90.5	93.2	93.3	94.4	92.6	86.5	適
	最終比較時点 : 30分			平均溶出率 : 83.9%			上限 : 98.9%			下限 : 68.9%			
pH5.0/ 50rpm	83.5	76.7	80.3	89.6	77.5	83.3	88.2	90.2	86.6	89.1	70.4	91.0	適
	最終比較時点 : 90分			平均溶出率 : 85.6%			上限 : 100.6%			下限 : 70.6%			
pH6.8/ 50rpm	79.0	84.9	89.5	88.1	83.8	88.7	87.2	80.8	83.8	88.5	87.2	85.6	適
	最終比較時点 : 15分			平均溶出率 : 85.9%			上限 : 100.9%			下限 : 70.9%			
水/ 50rpm	88.0	83.2	80.4	93.9	85.5	94.2	93.0	92.6	72.2	84.0	87.5	76.5	適
	最終比較時点 : 15分			平均溶出率 : 98.3%			上限 : 113.3%			下限 : 83.3%			
pH5.0/ 100rpm	98.7	96.8	98.3	97.7	98.1	99.1	98.3	98.9	98.3	97.8	98.9	98.5	適

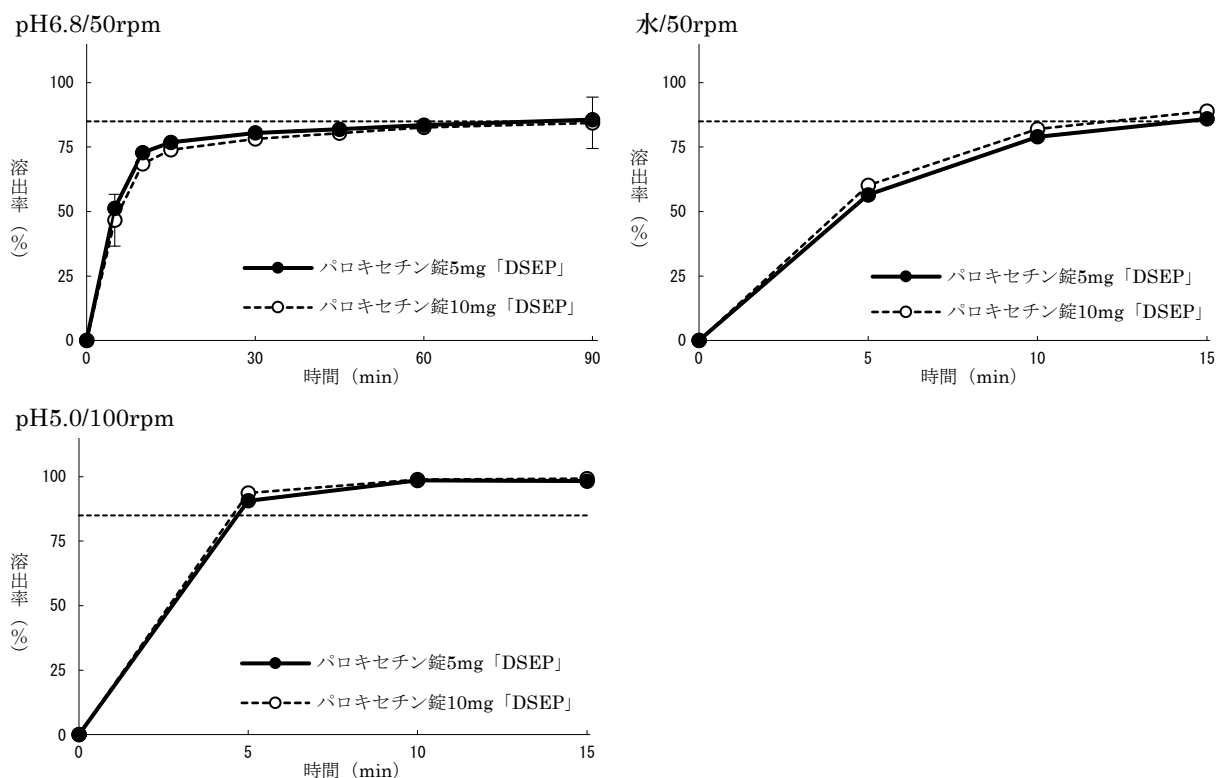
(溶出曲線)

pH1.2/50rpm



pH5.0/50rpm





2) パロキセチン錠 10mg 「DSEP」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

水 日本薬局方精製水

回転数：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH5.0)

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【水、50rpm】：

標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

【pH5.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】：

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

【pH5.0、100rpm】：

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

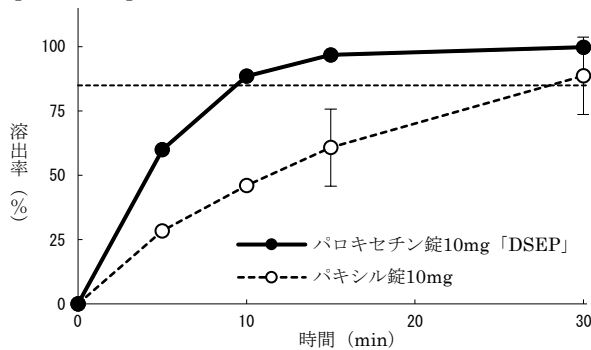
試験結果：すべての溶出試験条件の中で、試験液 pH1.2 及び pH5.0（いずれも 50rpm）において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合せず、溶出挙動が類似しているとは判定できなかった。

溶出挙動における類似性（パロキセチン錠 10mg 「DSEP」及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件		溶出時間 (分)	平均溶出率(%)			f2 関数	判定	判定基準 (パロキセチン錠 10mg 「DSEP」の溶出条件)
			パロキセチン錠 10mg 「DSEP」	パキシル錠 10mg	差 (絶対値)			
50rpm	pH1.2	15	96.8	60.8	36.0	33.0	不適	±15%又は f2 関数 ≥ 42
		30	99.8	88.7	11.1			
	pH5.0	5	50.2	34.3	15.9	41.1	不適	
		45	91.4	84.0	7.4			
	pH6.8	10	68.5	44.4	24.1	55.7	適	
		90	84.4	87.3	2.9			
水	5	60.2	56.8	3.4	/	適		
	15	88.9	84.4	4.5				
100rpm	pH5.0	15	99.2	87.8	11.4	/	適	≥85%又は±15%

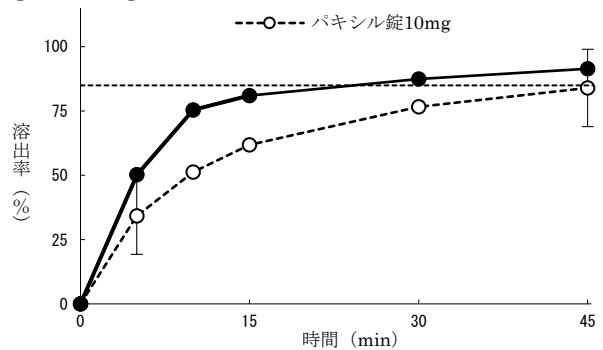
(溶出曲線)

pH1.2/50rpm



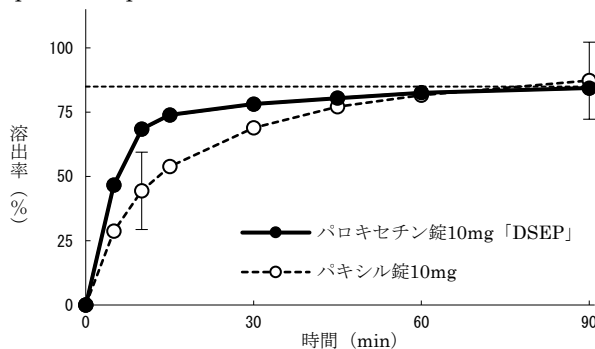
f2 関数の値 < 42

pH5.0/50rpm



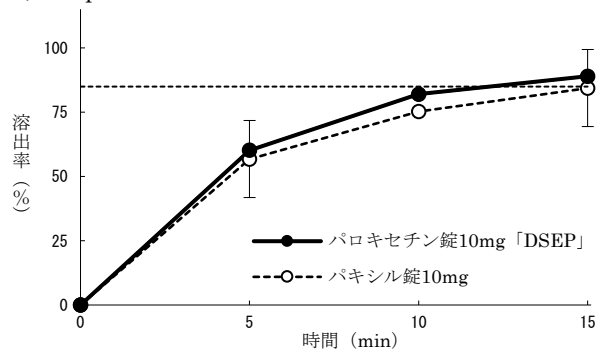
f2 関数の値 < 42

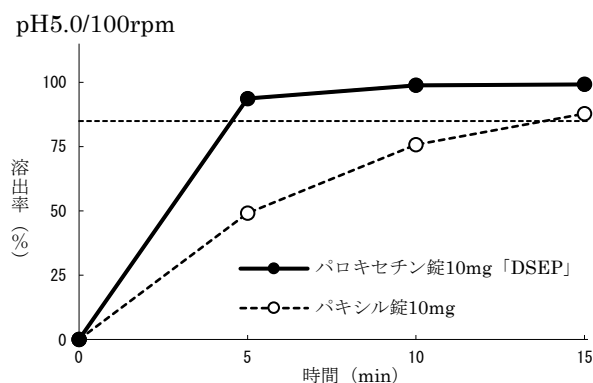
pH6.8/50rpm



f2 関数の値 ≥ 42

水/50rpm





3) パロキセチン錠 20mg 「DSEP」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）」に基づき、試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

pH5.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

水 日本薬局方精製水

回転数：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)、100rpm (pH6.8)

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2、50rpm】、【pH5.0、50rpm】、【pH6.8、50rpm】、【水、50rpm】：

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

【pH6.8、100rpm】：

標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合

標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

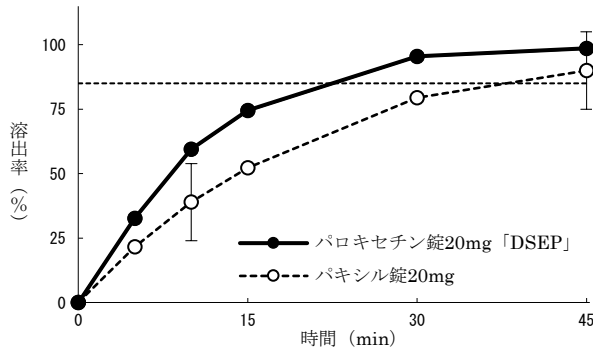
試験結果：すべての溶出試験条件の中で、試験液 pH1.2（回転数 50rpm）において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合せず、溶出挙動が類似しているとは判定できなかった。

溶出挙動における類似性 (パロキセチン錠 20mg 「DSEP」 及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		溶出時間 (分)	平均溶出率(%)			f2 関数	判定	判定基準 (パロキセチン錠 20mg 「DSEP」 の溶出条件)
			パロキセチン錠 20mg 「DSEP」	パキシル錠 20mg	差 (絶対値)			
50rpm	pH1.2	10	59.5	39.0	20.5	39.1	不適	±15% 又は f2 関数 ≥ 42
		45	98.6	90.0	8.6			
	pH5.0	10	44.3	37.9	6.5	/	適	
		120	81.5	84.3	2.8			
	pH6.8	15	47.9	41.2	6.7	/	適	
		180	72.9	87.1	14.2			
水	5	34.0	40.5	6.5	/	適		
	45	80.4	85.1	4.7				
100rpm	pH6.8	10	91.4	61.1	30.3	42.7	適	
		30	97.0	86.8	10.2			

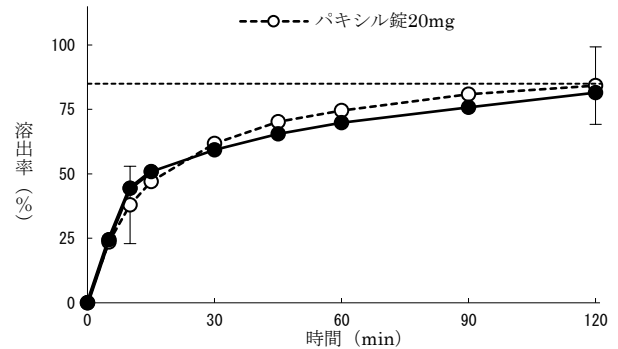
(溶出曲線)

pH1.2/50rpm

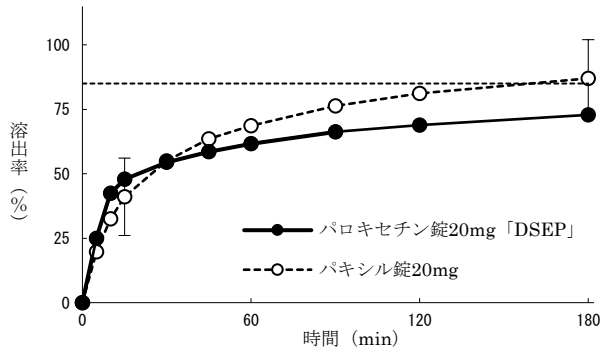


f2 関数の値 < 42

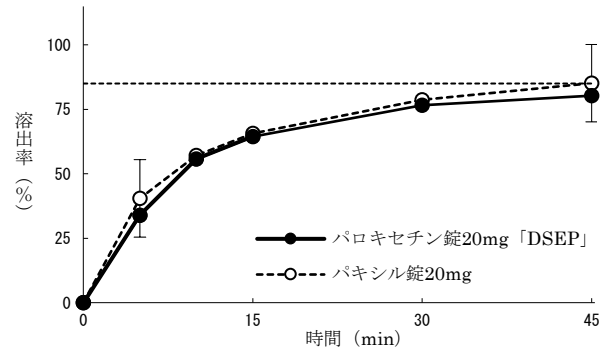
pH5.0/50rpm



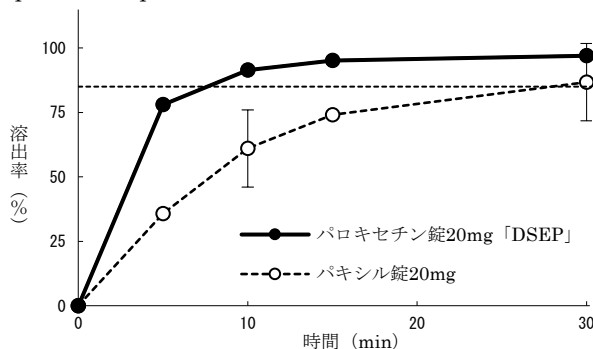
pH6.8/50rpm



水/50rpm



pH6.8/100rpm



f2 関数の値 ≥ 42

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

パロキセチン錠 5mg 「DSEP」 : (PTP) 100錠 (10錠×10)

パロキセチン錠 10mg 「DSEP」 : (PTP) 100錠 (10錠×10)

500錠 (10錠×50)

パロキセチン錠 20mg 「DSEP」 : (PTP) 100錠 (10錠×10)

500錠 (10錠×50)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装 :

P T P : ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

ピロー : ポリプロピレン

個装箱 : 紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能・効果

- うつ病・うつ状態
- パニック障害
- 強迫性障害
- 社会不安障害
- 外傷後ストレス障害

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<効能共通>

5.1 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[1.、8.2-8.6、9.1.1、9.1.2、15.1.2、15.1. 3参照]

<社会不安障害及び外傷後ストレス障害>

5.2 社会不安障害及び外傷後ストレス障害の診断は、DSM(注)等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

注) DSM: American Psychiatric Association(米国精神医学会)の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(精神疾患の診断・統計マニュアル)

3. 用法及び用量

6. 用法・用量

<うつ病・うつ状態>

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20~40mgを経口投与する。投与は1回10~20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減する。

<パニック障害>

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして30mgを経口投与する。投与は1回10mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日30mgを超えない範囲で適宜増減する。

<強迫性障害>

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして40mgを経口投与する。投与は1回20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日50mgを超えない範囲で適宜増減する。

<社会不安障害>

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20mgを経口投与する。投与は1回10mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減する。

<外傷後ストレス障害>

通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20mgを経口投与する。投与は1回10~20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減する。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
 7.1 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。
 7.2 原則として、5mg錠は減量又は中止時のみに使用すること。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床効果

<うつ病・うつ状態>

17.1.1 国内臨床試験

二重盲検比較試験^{3~5)}及び一般臨床試験^{6~9)}において、うつ病・うつ状態に対して、1回10~40mg、1日1回投与の有効率は50.4% (229/454例)であった。なお、高齢のうつ病・うつ状態患者を対象とした一般臨床試験での有効率は55.1% (27/49例)であり、認められた副作用の種類、副作用発現率及びその程度は、非高齢者と同様であった。

<パニック障害>

17.1.2 国内臨床試験

二重盲検比較試験^{10,11)}及び一般臨床試験¹²⁾において、パニック障害に対して、1回10~30mg、1日1回投与の有効率は60.3% (106/176例)であった。なお、プラセボを対照とした二重盲検比較試験¹¹⁾においてパロキセチンの有用性が確認された。

副作用発現頻度は、49.4% (42/85例)であった。主な副作用は、嘔気20.0% (17/85例)であった。

<強迫性障害>

17.1.3 国内臨床試験^{13,14)}

プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、強迫性障害に対して、1回20~50mg、1日1回投与の有効率は50.0% (47/94例)であり、パロキセチンの有用性が確認された。副作用発現頻度は、71.6% (68/95例)であった。主な副作用は、嘔気28.4% (27/95例)、傾眠22.1% (21/95例)及び便秘11.6% (11/95例)であった。

<社会不安障害>

17.1.4 国内臨床試験^{15,16)}

プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、社会不安障害に対してパロキセチンを1日1回20mg又は40mgを投与した際、プラセボに対するLSAS合計点減少度の差はそれぞれ-7.2又は-6.2であり、プラセボに対して有意に減少した。

投与12週時のLSAS合計点減少度

		プラセボ群	20mg群	40mg群
症例数		130	132	133
LSAS合計点	投与開始時(±SD)	80.2±15.25	80.8±14.24	81.6±14.53
	投与12週時(±SD)	60.1±22.0	53.2±23.1	54.8±21.3
投与開始時からの減少度	調整済み平均値 ^{注1)}	-20.4	-27.6	-26.5
減少度の差(対プラセボ群)	平均値(95%CI)		-7.2(12.7, -1.7)	-6.2(-11.6, -0.7)
	p値 ^{注2)}		0.007	0.025

注1) : 投与前値を共変量とした共分散分析

注2) : Dunnettの多重比較検定、調整済み、有意水準：両側5%

副作用発現頻度は、20mg 群で 75.0% (99/132 例) 及び 40mg 群で 82.8% (111/134 例) であった。主な副作用は、20mg 群では傾眠 41.7% (55/132 例)、浮動性めまい 18.2% (24/132 例)、悪心 18.9% (25/132 例) 及び頭痛 11.4% (15/132 例)、40mg 群では傾眠 38.8% (52/134 例)、浮動性めまい 30.6% (41/134 例)、悪心 21.6% (29/134 例)、頭痛 15.7% (21/134 例)、便秘 15.7% (21/134 例) 及び倦怠感 10.4% (14/134 例) であった。

17.1.5 国内臨床試験¹⁷⁾

非盲検試験において、本剤を 1 日 1 回 20~40mg、52 週間投与した際の LSAS 合計点は経時的に減少し、52 週時の減少度の平均値は -46.8 ± 28.43 であった。

長期投与時における投与開始時からの LSAS 合計点減少度 (56 例)

LSAS 合計点 (\pm SD)	投与開始時	95.6 \pm 16.47
投与開始時からの減少度 (\pm SD)	投与 4 週時	-11.4 \pm 11.42
	投与 8 週時	-21.9 \pm 16.07
	投与 12 週時	-28.8 \pm 19.19
	投与 24 週時	-36.2 \pm 21.94
	投与 36 週時	-40.3 \pm 24.32
	投与 52 週時	-46.8 \pm 28.43

副作用発現頻度は、78.9% (45/57 例) であった。主な副作用は、傾眠 45.6% (26/57 例)、悪心 29.8% (17/57 例)、浮動性めまい 12.3% (7/57 例)、胃不快感 10.5% (6/57 例) 及び便秘 10.5% (6/57 例) であった。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

選択的セロトニン再取り込み阻害剤

(フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリン、エスシタロプラムシユウ酸塩)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序¹⁸⁾

選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI：Selective Serotonin Reuptake Inhibitor）と呼ばれる薬物。中枢において選択的にセロトニンの再取り込みを阻害して脳内でセロトニンが長時間受容体に作用するようにする薬物で、抗うつ薬として用いられる。

(2)薬効を裏付ける試験成績

18.2 5-HT 取り込み阻害作用

パロキセチン塩酸塩は *in vitro* においてラット視床下部シナプトソーム分画への 5-HT 取り込み阻害作用を示した¹⁹⁾。 *Ex vivo* 試験においても経口投与により 5-HT 取り込み阻害作用を示し、反復投与しても 5-HT 取り込み阻害作用は示すものの、ノルアドレナリン取り込み阻害作用は示さず、その 5-HT 取り込み阻害作用は最終投与 24 時間後に消失した¹⁹⁾。

パロキセチン塩酸塩はラットの背側縫線核及び前頭葉皮質における細胞外 5-HT 含量を増加させた²⁰⁾。また、ラットにおける 5-HTP 誘発 head twitch 行動の増強作用及び PCA 誘発自発運動量増加の抑制作用を示したことから²¹⁾、行動薬理的にも 5-HT 取り込み阻害作用が示された。

18.3 5-HT_{2C} 受容体 down-regulation 誘発作用

ラットにおいてパロキセチン塩酸塩は mCPP 誘発自発運動活性減少に対して単回投与では作用を示さなかったが、反復投与で拮抗作用を示したことから、反復投与により 5-HT_{2C} 受容体の down-regulation を誘発することが示された²²⁾。

18.4 抗うつ作用

マウス強制水泳試験において反復投与により用量依存的な無動時間の短縮作用を示した。

マウス尾懸垂試験において用量依存的な無動時間の短縮作用を示した²³⁾。

縫線核破壊ラットのムリサイド行動に対して用量依存的な抑制作用を示した²⁴⁾。

18.5 抗不安作用

ラット social interaction 試験において反復投与により social interaction 時間の増加作用を示した²⁵⁾。

ラット Vogel 型コンフリクト試験において反復投与により抗コンフリクト作用を示した。

ラット高架式十字迷路試験において反復投与により open arm における滞在時間及び進入回数を増加させた²⁶⁾。

18.6 抗強迫性障害作用

マウスガラス玉覆い隠し行動試験においてガラス玉覆い隠し行動を抑制した。

18.7 抗外傷後ストレス障害作用

Single prolonged stress 負荷ラット（外傷後ストレス障害モデル）において状況恐怖誘発すくみ行動を抑制した。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 生物学的同等性試験

i) パロキセチン錠 5mg 「DSEP」²⁾

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)

パロキセチン錠 10mg 「DSEP」を標準製剤として、上記ガイドラインに基づき試験を行った結果、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。「IV.7.溶出性(2). 1)」の項を参照。

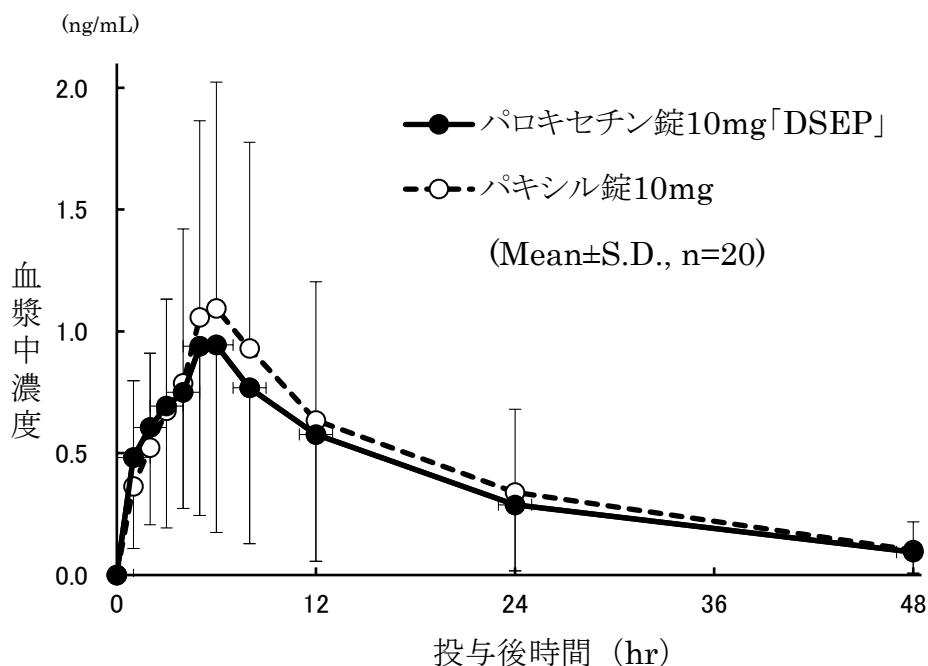
ii) パロキセチン錠 10mg 「DSEP」²⁷⁾

パロキセチン錠 10mg 「DSEP」とパキシル錠 10mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(パロキセチンとして、それぞれ10mg)健康成人男子に絶食後単回経口投与して血漿中パロキセチン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、両パラメータともに対数値の平均値の差の90%信頼区間がlog(0.80)~log(1.25)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
パロキセチン錠 10mg 「DSEP」	17.9±14.8	1.08±0.73	3.9±2.1	11.9±1.8
パキシル錠 10mg	20.2±18.0	1.14±0.93	5.3±1.4	12.6±2.3

(Mean±S.D., n=20)



血漿中パロキセチン濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

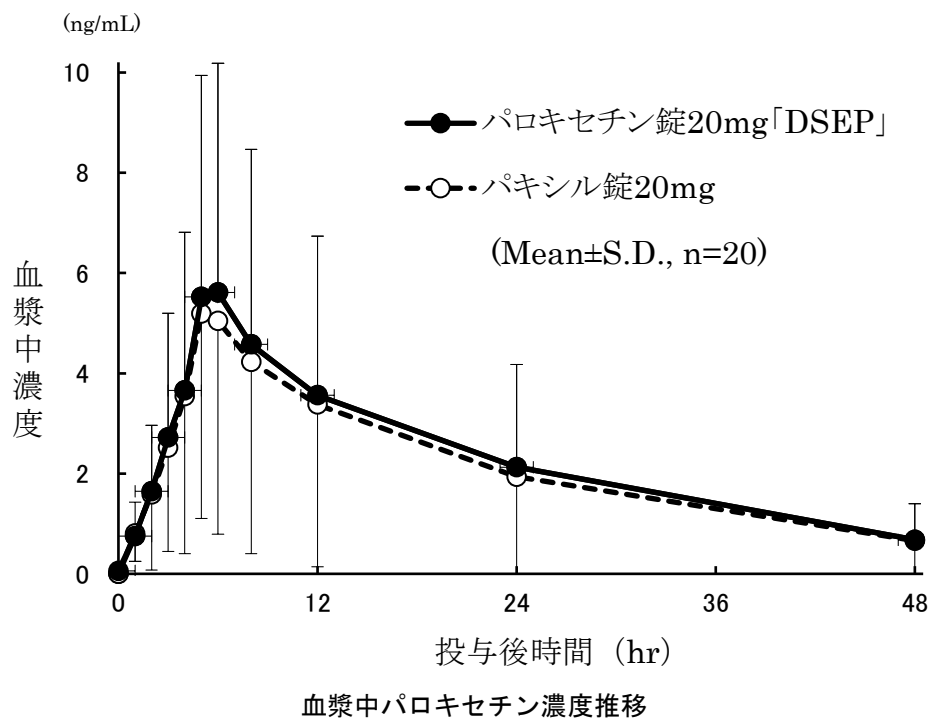
iii) パロキセチン錠 20mg 「DSEP」²⁷⁾

パロキセチン錠 20mg 「DSEP」とパキシル錠 20mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（パロキセチンとして、それぞれ 20mg）健康成人男子に絶食後単回経口投与して血漿中パロキセチン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、両パラメータとも対数値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80)~log(1.25)の範囲であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
パロキセチン錠 20mg 「DSEP」	111.0±97.5	5.91±4.56	5.3±1.6	13.2±2.8
パキシル錠 20mg	103.3±97.2	5.47±4.23	5.2±1.3	13.4±2.6

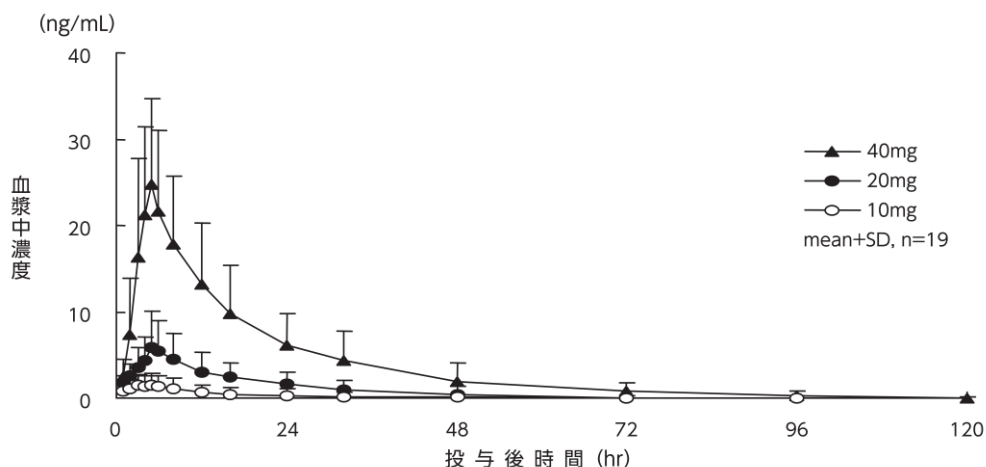
(Mean±S.D., n=20)



血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2) 単回投与²⁸⁾

健康成人（20～27歳）にパロキセチン 10、20 又は 40mg を単回経口投与した時の投与量で補正した最高血漿中濃度（C_{max}）の平均値は 10mg 群と比較して 20 及び 40mg 群でそれぞれ 1.98 及び 4.69 倍であり、投与量の増加を上回った増加が確認された。また、40mg 群の投与量で補正した血漿中濃度曲線下面積（AUC）は 20mg 群の 2.48 倍であり、C_{max} と同様に投与量の増加を上回った増加がみられ、薬物動態の非線形性が確認された。



健康成人にパロキセチン 10、20 又は 40mg を単回経口投与した時の血漿中パロキセチン濃度

健康成人に単回経口投与した時の薬物動態学的パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
10	1.93±1.38	4.61±1.04	-	-
20	6.48±4.10	5.05±1.22	119.6±100.1	14.35±10.99
40	26.89±11.00	4.58±0.96	447.2±254.8	14.98±11.51

- : 算出できず

Mean±SD (n=19)

T_{max} : 最高濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期

3) 反復投与²⁹⁾

健康成人 (21~27 歳) にパロキセチン 20mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した時の血漿中濃度は、初回投与 5 時間後に C_{max} 12.5ng/mL に達し、t_{1/2} は約 10 時間であった。C_{min} は反復投与 7 日目に定常状態 (約 23ng/mL) に達した。反復投与時の血漿中濃度は、最終投与 5 時間後に C_{max} 59.5ng/mL に達し、t_{1/2} は約 15 時間であった。

4) 性別の影響

該当資料なし

5) 腎機能障害を伴う患者への投与

腎機能障害者にパロキセチン 20mg を 1 日 1 回 18 日間反復経口投与した時、重度の腎機能障害者 (クレアチニンクリアランス値 30mL/分未満) において、血漿中濃度の上昇及び AUC の増大が認められた (外国人データ) 。 [9.2.1 参照]

6) 肝障害患者への投与³⁰⁾

肝機能障害者に肝機能低下の程度に応じパロキセチン 20 又は 30mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時、血漿中濃度の上昇、t_{1/2} の延長及び AUC の増大が認められた (外国人データ) 。 [9.3.1 参照]

7) 含量の異なる錠剤間の生物学的同等性²⁾

パロキセチン錠 5mg 「DSEP」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、パロキセチン錠 10mg 「DSEP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響 (外国人データ)

健康成人にパロキセチン 20mg を空腹時又は食後に単回経口投与した時の薬物動態学的パラメータに差は認められず、食事の影響はないと考えられる。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数²⁷⁾

健康成人男子単回投与（1錠）

	パロキセチン錠 5mg 「DSEP」	パロキセチン錠 10mg 「DSEP」	パロキセチン錠 20mg 「DSEP」
Kel (hr ⁻¹)	該当資料なし	0.0598±0.0106 (n=20)	0.0550±0.0123 (n=20)

(Mean±S.D.)

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

(1)吸収部位

該当資料なし

(2)吸収率

該当資料なし

5. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

(6)血漿蛋白結合率

In vitro でヒト血漿にパロキセチンの 100 又は 400ng/mL を添加した時の血漿タンパク結合率は、それぞれ

VII. 薬物動態に関する項目

約 95 及び 93%であった。

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路³¹⁻³⁵⁾

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験により、本剤の CYP2D6 に対する阻害様式は拮抗阻害であり、sparteine の脱水素反応を指標とした K_i 値は $0.15 \mu\text{M}$ であった。

本剤は主に肝臓の CYP2D6 により代謝されることから、薬物動態の非線形性は CYP2D6 による代謝の飽和と考えられる。

本剤が CYP2D6 を阻害し、表現型が Extensive Metabolizer から Poor Metabolizer 様へ変換することから、CYP2D6 で代謝される薬剤との相互作用が考えられる。

なお、この表現型の変換は休薬後約 1 週間で回復する。 [10.参照]

(2)代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種、寄与率

「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」の項を参照

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路（外国人データ）³⁶⁾

健康成人に ^{14}C 標識パロキシチン塩酸塩 30mg を単回経口投与した時の放射能は、投与後 168 時間以内に投与量の約 64%が尿中にほとんど代謝物として排泄され、糞中には約 35%が排泄された。

(2)排泄率

「VII.7.(1).排泄部位及び経路」の項を参照

(3)排泄速度

「VII.7.(1).排泄部位及び経路」の項を参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

海外で実施した7～18歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照試験において有効性が確認できなかったとの報告、また、自殺に関するリスクが増加するとの報告もあるので、本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。[5.1、8.4、9.1.2、15.1.2 参照]

解説：海外で実施された小児・青年期を対象とした臨床試験において、18歳未満の大うつ病性障害患者で本剤の有効性が確認されず、また、自殺に関するリスクの増加が示唆された。

18歳未満の大うつ病性障害患者に対しては国内の使用経験が少なく、安全性及び有効性が確認されるまでは厳重な注意喚起が必要であることなどから、「1.警告」として注意を喚起することとなった。18歳未満の大うつ病性障害患者に本剤を投与する場合には、患者ごとに本剤投与のリスクとベネフィットについて考慮し、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。特に、本剤の添付文書「8.重要な基本的注意 8.2、8.3、8.4」に留意すること。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者 [10.1、11.1.1 参照]

2.3 ピモジドを投与中の患者（「相互作用」の項参照）

解説：

8.1 一般に、ある薬剤の成分により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがある。本剤によると考えられる過敏症が発現した場合には他剤に変更のこと。

8.2 脳内セロトニン濃度が高まる可能性があり、それによりセロトニン症候群があらわれることがある。

8.3 健康被験者を対象とした本剤とピモジドとの薬物相互作用試験において、本剤連続投与（1日60mgまで漸増*）21日目に、ピモジド（2mg）を単回併用投与したところ、ピモジドの単独投与時と比較して、ピモジドのAUC_{0-∞}が151%、C_{max}が62%上昇した。また、t_{1/2}も57%延長した。なお、併用によるQT延長等の重篤な心疾患の発現は報告されなかった。本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6を阻害することにより、ピモジドの代謝を阻害したと考えられる。ピモジドはQT延長、心室性不整脈等の重篤な心臓血管系の副作用が発現するおそれがあることが知られており、本剤とピモジドの併用により、ピモジドの血中濃度が上昇してこれらの重篤な副作用が発現するおそれがあることから、本剤とピモジドとの併用を禁忌とした。

※ 本剤の最大承認用量は、うつ病・うつ状態の場合1日40mg、パニック障害の場合1日30mg、強迫性障害の場合1日50mg、社会不安障害の場合1日40mg、外傷後ストレス障害の場合1日40mg。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項を参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項を参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

- 8.1 眠気、めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。これらの症状は治療開始早期に多くみられている。
- 8.2 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。なお、うつ病・うつ状態以外で本剤の適応となる精神疾患においても自殺企図のおそれがあり、さらにうつ病・うつ状態を伴う場合もあるので、このような患者にも注意深く観察しながら投与すること。[5.1、8.3-8.6、9.1.1、9.1.2、15.1.2、15.1.3 参照]
- 8.3 不安、焦躁、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[5.1、8.2、8.4-8.6、9.1.1-9.1.4、15.1.2、15.1.3 参照]
- 8.4 若年成人（特に大うつ病性障害患者）において、本剤投与中に自殺行動（自殺既遂、自殺企図）のリスクが高くなる可能性が報告されているため、これらの患者に投与する場合には注意深く観察すること。[1、5.1、8.2、8.3、8.5、8.6、9.1.1、9.1.2、15.1.2、15.1.3 参照]
- 8.5 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。[5.1、8.2-8.4、8.6、9.1.1、9.1.2、15.1.2、15.1.3 参照]
- 8.6 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[5.1、8.2-8.5、9.1.1-9.1.4、15.1.2、15.1.3 参照]
- 8.7 投与中止（特に突然の中止）又は減量により、めまい、知覚障害（錯感覚、電気ショック様感覚、耳鳴等）、睡眠障害（悪夢を含む）、不安、焦燥、興奮、意識障害、嘔気、振戦、錯乱、発汗、頭痛、下痢等があらわれることがある。症状の多くは投与中止後数日以内にあらわれ、軽症から中等症であり、2 週間程で軽快するが、患者によっては重症であったり、また、回復までに 2、3 ヶ月以上かかる場合もある。これまでに得られた情報からはこれらの症状は薬物依存によるものではないと考えられている。[15.1.1 参照]

本剤の減量又は投与中止に際しては、以下の点に注意すること。

- ・ 突然の投与中止を避けること。投与を中止する際は、患者の状態を見ながら数週間又は数ヶ月かけて徐々に減量すること。
- ・ 減量又は中止する際には 5mg 錠の使用も考慮すること。
- ・ 減量又は投与中止後に耐えられない症状が発現した場合には、減量又は中止前の用量にて投与を再開し、より緩やかに減量することを検討すること。
- ・ 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。また、飲み忘れにより上記のめまい、知覚障害等の症状が発現することがあるため、患者に必ず指示されたとおりに服用するよう指導すること。

<うつ病・うつ状態>

- 8.8 大うつ病エピソードは、双極性障害の初発症状である可能性があり、抗うつ剤単独で治療した場合、躁

転や病相の不安定化を招くことが一般的に知られている。従って、双極性障害を適切に鑑別すること。

<外傷後ストレス障害>

- 8.9 外傷後ストレス障害患者においては、症状の経過を十分に観察し、本剤を漫然と投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の要否について検討すること。

解説：

- 8.1 本剤の投与により眠気、めまい等が発現する可能性があるため、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意するよう、患者を指導すること。市販後調査の成績等を分析した結果、眠気、めまい等の症状の多くが治療開始早期に発現（約70%が2週間以内に発現）している。
- 8.2 うつ症状を呈する患者では、死について何度も考える（希死念慮）ようになり、自殺企図につながるおそれがあることが臨床上知られているため、うつ症状のある全ての時期に注意深く自殺の危険性を評価していく必要がある³⁷⁾。特に、うつ症状の軽快時には、行動抑制、意欲低下が軽快して自殺企図に及ぶ確率が高くなる場合があるといわれているため³⁸⁾、投与開始早期や抗うつ剤の投与量の変更時には患者の状態及び病態の変化について注意深く観察することが必要である。また、本剤が処方されるうつ病・うつ状態以外の適応症^{*}においても自殺企図のおそれがあり、また、これら疾患はうつ病としばしば併存することがあると言われている。このため、うつ病・うつ状態以外の精神疾患を有する患者に対しても、うつ病・うつ状態の患者と同様に自殺企図の発現について注意すること。
- ※ 本邦で承認されている効能又は効果はうつ病・うつ状態、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害である。
- 8.3 抗うつ薬の投与により、患者の状態及び病態の変化として、不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。これら症状は、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為の前駆症状である可能性があり、また、抗うつ薬の投与との因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。したがって、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪がみられた場合には、服薬量を増量することなく、患者の状態を観察しながら徐々に減量し、中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 8.4 先発品の成人を対象としたプラセボ対照比較臨床試験について、自殺行動や自殺念慮の報告のメタ解析を行った結果、本剤を投与された若年成人（本解析では予め18～24歳と定義された）において、統計学的に有意な差はないものの、プラセボと比較して自殺行動の発現頻度が高かったとの結果が得られた。また、大うつ病性障害の成人ではプラセボと比較して、本剤での自殺行動の発現頻度が統計学的に有意に高いとの結果が得られた。この多くは18～30歳の患者で発現したものであった。うつ病・うつ状態の患者及び他の精神疾患を有する患者では自殺企図のおそれがあり、本剤投与中の患者の状態の変化等について注意深く観察することは、すべての年齢の患者に必要なが比較的若い年代の成人については特に注意すること。
- 8.5 薬剤の大量服薬は、自殺の主な手段の一つであり、うつ病等の精神疾患に対して薬剤治療を受けている患者では、処方された薬剤を自殺目的で大量服薬する可能性がある。したがって、自殺念慮や自殺企図のある患者に対しては、1回分の処方日数を最小限にとどめ、患者に大量の薬剤が処方されないように注意すること。
- 8.6 自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスクについて、患者の家族等にも十分説明を行い、患者の病態の変化を注意深く観察することが重要である。治療中、患者に病態の変化がみられた場合には必ず医師に連絡するなど、患者の状態について、医師と緊密に連絡を取り合うよう家族等を指導すること。

- 8.7 先発品の海外における臨床試験及び国内外での副作用報告において本剤を投与中止（特に突然中止）又は減量した時に、めまい、知覚障害、睡眠障害、不安、焦燥、興奮、嘔気等の症状が発現したことが報告されている。これらの症状の多くは、投与中止後数日以内に発現し、その程度は軽症から中等症で、2週間程度で回復するが、その一方で、症状が重症であったり、症状の消失までに2、3ヵ月以上かかったりする場合もある。これらの症状の発現機序は明らかとなっていないが、投与中は生体内のセロトニン量が増加することにより、末梢のセロトニン受容体の感受性が低下するといわれている。投与中止により、セロトニン受容体の作動に必要なセロトニン量が確保できなくなり、相対的なセロトニン欠乏状態となることにより、症状が発現すると考えられている。また、セロトニンの欠乏状態が、各種神経伝達物質の伝達系への影響を及ぼすとの仮説もある³⁹⁾。本剤の減量中又は中止後に症状が発現し、患者がその症状に耐えられない場合には、減量又は中止前の用量にて投与を再開することを検討すること。症状が軽快した後、再度減量する場合には、前回の減量時より緩やかに減量する。また、必要に応じて5mg錠の使用も考慮すること。また、原疾患の症状の改善等の理由から、患者が自己判断にて服用を突然中止した場合や、本剤を飲み忘れた場合にも、めまい等の症状発現のおそれがある。したがって、医師の処方どおりに本剤を服用するよう、十分に患者を指導すること。なお、サルを用いた毒性試験において、本剤の依存性は認められていない。また、海外で得られたデータの検討結果からも、これら症状が薬物依存によるものであるとの知見は得られていない。
- 8.8 大うつ病エピソードは双極性障害の初発症状である可能性があり、双極性障害患者に対して抗うつ剤単独で治療を行った場合には、躁転や病相の不安定化を招くことが知られている。病相の変化が頻発することにより、予後が不良となったり、自殺企図発現の可能性が高くなったりするおそれがある。したがって、本剤を含む抗うつ剤での治療を行う場合には、患者の過去の躁病あるいは軽躁病エピソードの有無や家族の既往歴等を確認するなど、双極性障害について鑑別診断を行うこと。
- 8.9 外傷後ストレス障害の患者の多くが発症後3ヵ月～半年で自然寛解又は回復に至ると報告されていること、また、海外臨床試験ではプラセボ群と本剤群での再発率に統計学的な有意差は認められなかったことから、本剤を漫然と投与しないよう定期的に本剤の投与継続の要否を検討すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 躁うつ病患者

躁転、自殺企図があらわれることがある。[5.1、8.2-8.6、9.1.2、15.1.2、15.1.3 参照]

9.1.2 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[1.、5.1、8.2-8.6、9.1.1、15.1.2、15.1.3 参照]

9.1.3 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者

精神症状を増悪させることがある。[8.3、8.6、9.1.4 参照]

9.1.4 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状を増悪させることがある。[8.3、8.6、9.1.3 参照]

9.1.5 てんかんの既往歴のある患者

てんかん発作があらわれることがある。

9.1.6 緑内障患者

散瞳があらわれることがある。

9.1.7 出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者

皮膚及び粘膜出血（胃腸出血等）が報告されている。[10.2 参照]

9.1.8 QT 間隔延長又はその既往歴のある患者、心疾患又はその既往歴のある患者

QT 間隔延長を起こすおそれがある。

解説：

- 9.1.1 躁うつ病の患者に抗うつ薬を投与した場合に、うつ状態から軽躁状態あるいは躁状態に急転したり、うつ状態と躁状態を短いサイクルで繰り返したりすることがある。したがって、他の抗うつ薬と同様、躁うつ病の患者に本剤を投与する場合には、注意して投与すること。
- 9.1.2 自殺念慮や自殺企図の既往のある患者は、既往のない患者と比較して、一般に自殺（自殺念慮、自殺企図を含む）のリスクが高いことが知られている。特に、自殺企図の既往歴は、最も重要な自殺の危険因子であり、この危険因子をもつ患者は、将来同様の行為を繰り返す可能性が高いといわれている⁴⁵⁾。この危険性は、抗うつ剤が投与されていない場合にも認められるが、このような患者に対して本剤を含む抗うつ剤での治療を行う場合には、注意して投与すること。
- 9.1.3 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者では、興奮、攻撃性、易刺激性等の症状を呈し、あるいはその基礎疾患の悪化により他害行為に至ることがあり、抗うつ薬の投与により、これらの精神症状を増悪させるおそれがある。したがって、脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者に本剤を投与する場合には、注意して投与すること。
- 9.1.4 衝動性が高い併存障害を有する患者では、興奮、攻撃性、易刺激性等の症状を呈し、あるいはその併存疾患の悪化により他害行為に至ることがあり、抗うつ薬の投与により、これらの精神症状を増悪させるおそれがある。したがって、衝動性が高い併存障害を有する患者に本剤を投与する場合には、注意して投与すること。
- 9.1.5 抗うつ薬の投与により、てんかん発作が誘発されることがある。したがって、他の抗うつ薬と同様、てんかんの既往のある患者に本剤を投与する場合には、注意して投与すること。
- 9.1.6 緑内障の患者に抗うつ薬を投与した場合に、抗コリン作用によって眼圧が上昇し、緑内障の症状が悪化するおそれがある。本剤の抗コリン作用は弱いとされているが、本剤投与に関連した緑内障の文献報告⁴⁶⁻⁴⁸⁾があることから、他の抗うつ薬と同様、緑内障のある患者へ投与する場合には、注意して投与すること。
- 9.1.7 国内外で報告された、粘膜及び皮膚出血（胃腸出血等）の副作用報告症例を検討したところ、これら事象は、ワルファリン、アスピリンや非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）等を併用している患者、血液障害、消化性潰瘍、脳出血の既往歴を有するなど出血を誘発するリスクファクターを持つ患者に多くみられた。したがって、出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者へ投与する場合には、注意して投与すること。なお、本剤による出血の明確な発現機序は不明だが、SSRI が血小板凝集に関連しているセロトニンの血小板への取り込みを阻害することにより、血小板凝集能に影響を及ぼす可能性が考えられている⁴⁰⁾。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

降圧に伴い腎機能が低下することがある。

解説：

- 9.2.1 腎機能障害者にパロキセチン塩酸塩 20mg を 1 日 1 回 18 日間反復経口投与した時、重度の腎機能障害者（クレアチニンクリアランス値 30mL/分未満）のほとんどで血漿中半減期が 20～40 時間に延長し、血漿中濃度の上昇及び AUC の増大が認められた（外国人データ）。重度の腎障害のある患者に本剤を投与する場合は、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、注意すること。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

増量時には慎重に投与すること。高用量（10mg）において副作用の発現率が高まるおそれがある。本剤は主に肝で代謝されるため、血中濃度半減期の延長及び血中濃度－時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。[11.2、16.6.1 参照]

解説：

9.3 肝機能障害者に肝機能障害の程度に応じパロキセチン塩酸塩 20 又は 30mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時、血漿中濃度の上昇、半減期の延長及び AUC の増大が認められた⁴¹⁾（外国人データ）。肝障害のある患者に本剤を投与する場合は、本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、注意すること。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ本剤の投与を開始すること。また、本剤投与中に妊娠が判明した場合には、投与継続が治療上妥当と判断される場合以外は、投与を中止するか、代替治療を実施すること。

9.5.1 海外の疫学調査において、妊娠第 1 三半期に本剤を投与された女性が出産した新生児では先天異常、特に心血管系異常（心室又は心房中隔欠損等）のリスクが増加した。このうち 1 つの調査では、一般集団における新生児の心血管系異常の発生率は約 1%であるのに対し、パロキセチン曝露時の発生率は約 2%と報告されている。

9.5.2 妊娠末期に本剤を投与された女性が出産した新生児において、呼吸抑制、無呼吸、チアノーゼ、多呼吸、てんかん様発作、振戦、筋緊張低下又は亢進、反射亢進、ぴくつき、易刺激性、持続的な泣き、嗜眠、傾眠、発熱、低体温、哺乳障害、嘔吐、低血糖等の症状があらわれたとの報告があり、これらの多くは出産直後又は出産後 24 時間までに発現していた。なお、これらの症状は、新生児仮死あるいは薬物離脱症状として報告された場合もある。

9.5.3 海外の疫学調査において、妊娠中に本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤を投与された女性が出産した新生児において新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある^{42,43)}。このうち 1 つの調査では、妊娠 34 週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では 2.4（95%信頼区間 1.2-4.3）、妊娠早期及び後期の投与では 3.6（95%信頼区間 1.2-8.3）であった⁴³⁾。

解説：

9.5 妊娠中の投与に関する安全性は確認されていないため、本剤の有益性が危険性を上回ることが明確な場合にのみ投与すること。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。授乳婦の患者に本剤 10～40mg を 1 日 1 回 8 日間以上反復経口投与した時、投与量の約 1%が乳汁中へ移行した⁴⁰⁾（外国人データ）。

解説：

9.6 海外において、本剤（10～40mg を 1 日 1 回）を 8 日以上反復経口投与中の授乳婦について、パロキセチンの乳汁及び血清中濃度を測定したところ、投与量の約 0.7～2.9%（平均±標準偏差：1.4±0.79%）の乳

汁中移行が認められた⁴⁴⁾。

したがって、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7)小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。長期投与による成長への影響については検討されていない。

9.7.2 海外で実施した7～18歳の大うつ病性障害患者（DSM-IVにおける分類）を対象としたプラセボ対照の臨床試験において本剤の有効性が確認できなかったとの報告がある。また、7～18歳の大うつ病性障害、強迫性障害、社会不安障害患者を対象とした臨床試験を集計した結果、2%以上かつプラセボ群の2倍以上の頻度で報告された有害事象は以下のとおりであった。〔1.参照〕

- ・ 本剤投与中：食欲減退、振戦、発汗、運動過多、敵意、激越、情動不安定（泣き、気分変動、自傷、自殺念慮、自殺企図等）なお、自殺念慮、自殺企図は主に12～18歳の大うつ病性障害患者で、また、敵意（攻撃性、敵対的行為、怒り等）は主に強迫性障害又は12歳未満の患者で観察された。
- ・ 本剤減量中又は中止後：神経過敏、めまい、嘔気、情動不安定（涙ぐむ、気分変動、自殺念慮、自殺企図等）、腹痛

解説：

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、本剤の安全性は確立していない。また、本剤の長期投与による成長への影響については検討されていない。

9.7.2 海外で実施された小児（7～18歳）を対象とした本剤のプラセボ対照比較臨床試験において、強迫性障害、社会不安障害患者においては有効性が認められたものの、大うつ病性障害患者に対しては本剤の有効性を証明する結果が得られなかった。

また、大うつ病性障害、強迫性障害、社会不安障害を対象とした短期二重盲検プラセボ対照比較臨床試験の結果を集計したところ、本剤投与中の有害事象として、食欲減退、振戦、発汗、運動過多、敵意、激越、情動不安定（泣き、気分変動、自傷、自殺念慮、自殺企図等）が、発現頻度2%以上かつプラセボの頻度の2倍以上で報告された。このうち、同一の漸減法を用いた試験において、本剤減量中又は中止後に、神経過敏、めまい、嘔気、情動不安定、腹痛が、同様に発現頻度2%以上かつプラセボの頻度の2倍以上で報告された。有害事象のうち、自殺念慮、自殺企図等、自殺に関連する事象が12～18歳の大うつ病性障害患者で多くみられた。なお、自殺を完遂した症例はなかった。

(8)高齢者

9.8 高齢者

血中濃度が上昇するおそれがあるため、十分に注意しながら投与すること。また、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、出血の危険性が高くなるおそれがあるので注意すること。〔11.1.5、16.6.3参照〕

解説：

9.8 本邦における高齢者を対象とした本剤の薬物動態試験では、高齢者でのC_{max}及びAUC_{0-∞}の平均値は非高齢者よりもそれぞれ1.13倍及び1.45倍高値であったことが示されている³⁶⁾。一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、高齢者に本剤を投与する場合には、十分に注意すること。

また、高齢者では、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）や出血が発現する危険性が高くなるおそれがあるので、これら事象の発現について、特に注意すること（「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照）。

7. 相互作用

<p>10 相互作用</p> <p>本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。また、CYP2D6 の阻害作用をもつ。[16.4 参照]</p>
--

(1)併用禁忌とその理由

10. 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<p>MAO 阻害剤</p> <p>セレギリン塩酸塩 （エフピー）</p> <p>ラサギリンメシル酸塩 （アジレクト）</p> <p>サフィナミドメシル酸塩 （エクフィナ）</p> <p>[2.2、11.1.1 参照]</p>	<p>セロトニン症候群があらわれることがある。MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者には投与しないこと。また、本剤の投与中止後2週間以内に MAO 阻害剤の投与を開始しないこと。（「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。</p>
<p>ピモジド</p> <p>[2.3 参照]</p>	<p>QT 延長、心室性不整脈（torsade de pointes を含む）等の重篤な心臓血管系の副作用があらわれるおそれがある。</p>	<p>ピモジド（2mg）と本剤との併用により、ピモジドの血中濃度が上昇したことが報告されている。本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6を阻害することによると考えられる。</p>

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<p>セロトニン作用を有する薬剤</p> <p>炭酸リチウム、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、トリプタン系薬剤スマトリプタンコハク酸塩等、セロトニン前駆物質（L-トリプトファン、5-ヒドロキシトリプトファン等）含有製剤又は食品等</p> <p>トラマドール塩酸塩、フェンタニルクエン酸塩、リネゾリド、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等</p> <p>[11.1.1参照]</p>	<p>セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがある。これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>相互にセロトニン作用が増強するおそれがある。</p>
<p>メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）</p>		<p>メチルチオニウム塩化物水和物は MAO 阻害作用を有するため、セロトニン作用が増強される。</p>
<p>フェノチアジン系抗精神病剤</p> <p>ペルフェナジン</p> <p>リスペリドン</p> <p>[11.1.2 参照]</p>	<p>これらの抗精神病剤との併用により悪性症候群があらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。これらの薬剤の作用が増強され、過鎮静、錐体外路症状等の発現が報告されている。</p>	<p>本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することにより、患者によってはこれら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</p> <p>本剤とペルフェナジンとの併用により、ペルフェナジンの血中濃度が約 6 倍増加したことが報告されている。本剤とリスペリドンとの併用により、リスペリドン及び活性代謝物の血中濃度が約 1.4 倍増加したことが報告されている。</p> <p>本剤とイミプラミンとの併用により、イミプラミンの AUC が約 1.7 倍増加したことが報告されている。</p>

三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩、 ノルトリプチリン塩酸塩、 イミプラミン塩酸塩	これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。イミプラミンと本剤の薬物相互作用試験において、併用投与により鎮静及び抗コリン作用の症状が報告されている。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6を阻害することにより、患者によってはこれら薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 本剤とペルフェナジンとの併用により、ペルフェナジンの血中濃度が約6倍増加したことが報告されている。本剤とリスペリドンとの併用により、リスペリドン及び活性代謝物の血中濃度が約1.4倍増加したことが報告されている。 本剤とイミプラミンとの併用により、イミプラミンのAUCが約1.7倍増加したことが報告されている。
抗不整脈剤 プロパフェノン塩酸塩、 フレカイニド酢酸塩	これら薬剤の作用が増強されるおそれがある。	
β -遮断剤 チモロールマレイン酸塩		
メトプロロール酒石酸塩	メトプロロールと本剤の併用投与により、重度の血圧低下が報告されている。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することにより、メトプロロールの(S)-体及び(R)-体の $t_{1/2}$ がそれぞれ約 2.1 及び 2.5 倍、AUC がそれぞれ約 5 及び 8 倍増加したことが報告されている。
アトモキセチン塩酸塩	併用によりアトモキセチンの血中濃度が上昇したとの報告がある。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することによると考えられる。
タモキシフェンクエン酸塩	タモキシフェンの作用が減弱されるおそれがある。 併用により乳癌による死亡リスクが増加したとの報告がある。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素 CYP2D6 を阻害することにより、タモキシフェンの活性代謝物の血中濃度が減少するおそれがある。
キニジン硫酸塩水和物 シメチジン [16.7.3 参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。シメチジンとの併用により、本剤の血中濃度が約 50% 増加したことが報告されている。
フェニトイン フェノバルビタール カルバマゼピン リファンピシン [16.7.1、16.7.2 参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。フェノバルビタールとの併用により、本剤の AUC 及び $t_{1/2}$ がそれぞれ平均 25 及び 38% 減少したことが報告されている。
ホスアンプレナビルカルシウム水和物とリトナビルの併用時	本剤の作用が減弱するおそれがある。	作用機序は不明であるが、ホスアンプレナビルとリトナビルとの併用時に本剤の血中濃度が約 60% 減少したことが報告されている。
ワルファリン [16.7.5 参照]	ワルファリンの作用が増強されるおそれがある。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。
ジゴキシン [16.7.4 参照]	ジゴキシンの作用が減弱されるおそれがある。	健康人において、本剤によるジゴキシンの血中濃度の低下が認められている。

止血・血液凝固を阻害する薬剤 非ステロイド性抗炎症剤、アスピリン、ワルファリンカリウム等 出血症状の報告のある薬剤 フェノチアジン系抗精神病剤、非定型抗精神病剤、三環系抗うつ剤等 [9.1.7 参照]	出血傾向が増強するおそれがある。	これらの薬剤を併用することにより作用が増強されることが考えられる。
アルコール（飲酒） [16.7.5 参照]	本剤服用中は、飲酒を避けることが望ましい。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。

解説：

■MAO 阻害剤

セロトニン症候群は、脳内のセロトニン活性が亢進することにより発現すると考えられている疾患であり、セロトニン活性を高める薬剤との併用により発現の可能性は高まるとされている。海外において、MAO 阻害剤を前投与したラットにパロキセチンを投与したところ、ミオクロヌス、脊髓反射の増強、血圧上昇等のセロトニン症候群様症状がみられたとの報告がある⁴⁵⁾。また、他の SSRI と MAO 阻害剤との併用によりセロトニン症候群が発現したとする報告もある^{46,47)}。以上のことから本剤と MAO 阻害剤との併用によりセロトニン症候群があらわれるおそれがあるため、併用は禁忌とした。

■ピモジド

パロキセチンは、主に肝代謝酵素CYP2D6 で代謝され、また、CYP2D6 の阻害作用を有している。パロキセチンとピモジドとの併用時に、ピモジドのAUC_{0-∞}及び、C_{max}の上昇、t_{1/2}の延長が認められた⁴⁸⁾。ペルフェナジンとの併用により、悪性症候群⁴⁹⁾、過鎮静、錐体外路症状⁵⁰⁾が発現した。リスペリドンとの併用で、パーキンソニズム⁵¹⁾、イミプラミン塩酸塩との併用では鎮静、抗コリン作用による症状^{52,53)}が発現したとの報告がある。メトプロロール酒石酸塩⁵⁴⁾又はアトモキセチン塩酸塩⁵⁵⁾との併用でこれらの薬剤の血中濃度が増加したことが報告されている。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 セロトニン症候群（頻度不明）

不安、焦燥、興奮、錯乱、幻覚、反射亢進、ミオクロヌス、発汗、戦慄、頻脈、振戦等があらわれるおそれがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。
 [2.2、10.1、10.2 参照]

11.1.2 悪性症候群（頻度不明）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発現時には、白血球の増加や血清 CK の上昇がみられることが多く、ま

た、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。[10.2 参照]

11.1.3 痙攣（0.1%未満）、錯乱、幻覚、せん妄（いずれも頻度不明）

11.1.4 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）

11.1.5 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

主に高齢者において、低ナトリウム血症、痙攣等があらわれることが報告されている。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。[9.8 参照]

11.1.6 重篤な肝機能障害（頻度不明）

肝不全、肝壊死、肝炎、黄疸等があらわれることがある。必要に応じて肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

11.1.7 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.8 白血球減少（2.4%）、血小板減少（0.1%）、汎血球減少、無顆粒球症（いずれも頻度不明）

血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（発疹、血管性浮腫、呼吸困難等）があらわれることがある。

解説：

11.1.1 セロトニン症候群

セロトニン症候群は、脳内のセロトニン活性の亢進により発現する疾患であり、不安・焦燥・錯乱・せん妄などの精神状態の変化、振戦・悪寒・ミオクロヌスなどの筋のトーンスに関係する症状、発汗・血圧変動・頻脈などの自律神経症状、意識障害、発熱など多彩な臨床症状が認められる⁵⁶⁾。また、セロトニン症候群は、セロトニン作用薬と本剤との併用により発現する可能性が高まるとされているため、本剤とセロトニン作用薬を併用する際は、特に注意が必要である（「VIII.7.(2)併用注意とその理由」の項を参照）。

11.1.2 悪性症候群

悪性症候群は、主としてドパミン拮抗剤（フェノチアジン系抗精神病剤等）の投与により発症し、筋強剛などの重篤な錐体外路症状、昏迷を含む意識障害、高熱、自律神経症状を主症状とする重篤な副作用である。本剤と抗精神病剤との併用時に発現することが多いため、本剤と抗精神病剤を併用する際には、特に注意が必要となる（「VIII.7.(2)併用注意とその理由」の項を参照）。ただし、最近では、本剤を含む抗うつ剤や制吐剤の投与中に悪性症候群様の症状が発現することが報告されているため、抗精神病剤との併用時以外にも注意が必要である。

11.1.3 痙攣、錯乱、幻覚、せん妄

国内外における副作用報告において、パロキセチン投与に関連する痙攣、錯乱、幻覚、せん妄が報告されている。これらの症状が発現した場合には、本剤の減量や中止等の適切な処置を行うこと。

11.1.4 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑

主に海外においてパロキセチン投与中に中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群又は多形紅斑が発現したとの報告がある。これらの症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

11.1.5 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）

文献報告等においてパロキセチンを投与中に SIADH が発現したとの報告がある。また、SIADH は高齢者に多くみられることが知られている。SIADH が発現した場合には、本剤の投与中止や、水分摂取の制限、ナトリウムの補充等、患者の状態に応じて適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.6 重篤な肝機能障害

パロキセチン投与中に肝壊死、肝不全、肝炎⁵⁷⁾、黄疸等の重篤な肝機能障害が報告されている。重篤な肝機能障害が発現した場合には、本剤の投与中止を含め、適切な処置を行うこと。

11.1.7 横紋筋融解症

国内における副作用報告においてパロキセチン投与に関連する横紋筋融解症が報告されている。筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の症状が発現した場合には、本剤の投与中止を含め、適切な処置を行うこと。

11.1.8 白血球減少、血小板減少、汎血球減少、無顆粒球症

国内における副作用報告においてパロキセチン投与に関連する白血球減少、血小板減少、汎血球減少、無顆粒球症が報告されている。これらの症状が発現した場合には、本剤の投与中止を含め、適切な処置を行うこと。

11.1.9 アナフィラキシー

国内外において副作用が集積されたことに基づき、重大な副作用として「アナフィラキシー」を追記した。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	10%未満	頻度不明
全身症状		倦怠（感）、ほてり、無力症、疲労、発熱、悪寒	
精神神経系	傾眠(23.6%)、めまい	頭痛、不眠、振戦、神経過敏、知覚減退、躁病反応、感情鈍麻、錐体外路障害、あくび、アカシジア ^{注1)} 、味覚異常、異常な夢（悪夢を含む）、健忘、失神、離人症	激越、緊張亢進、レストレスレッグス症候群
消化器	嘔気	便秘、食欲不振、腹痛、口渇、嘔吐、下痢、消化不良	
循環器		心悸亢進、一過性の血圧上昇又は低下、起立性低血圧、頻脈	
過敏症		発疹、そう痒、蕁麻疹、血管性浮腫、紅斑性発疹	光線過敏症
血液		白血球増多、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値増加又は減少、赤血球減少、異常出血（皮下溢血、紫斑、胃腸出血等）	
肝臓		肝機能検査値異常（ALT、AST、 γ -GTP、LDH、Al-P、総ビリルビンの上昇、ウロビリノーゲン陽性等）	
腎・泌尿器		BUN 上昇、尿沈渣（赤血球、白血球）、尿蛋白、排尿困難、尿閉、尿失禁	
眼		霧視、視力異常、散瞳	急性緑内障
その他		性機能異常（射精遅延、勃起障害等 ^{注2)} ）、発汗、総コレステロール上昇、体重増加、血清カリウム上昇、総蛋白減少、乳汁漏出、末梢性浮腫、月経障害（不正子宮出血、無月経等）	高プロラクチン血症

注1) 内的な落ち着きのなさ、静坐/起立困難等の精神運動性激越であり、苦痛が伴うことが多い。治療開始後数週間以内に発現しやすい。

注2) 強迫性障害患者を対象とした本邦での臨床試験において 95 例中 6 例（6.3%）に射精遅延等の性機能異常が認められた。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 適用上の注意

13.1 症状

外国において、本剤単独 2000mg までの、また、他剤との併用による過量投与が報告されている。過量投与後にみられる主な症状は、11. 副作用の項にあげる症状の他、発熱、不随意筋収縮及び不安等である。飲酒の有無にかかわらず他の精神病用薬と併用した場合に、昏睡、心電図の変化があらわれることがある。

解説：

13.1 外国での臨床試験及び副作用報告において報告された過量投与症例のうち、報告数の多かった症状は頭痛、嘔気、嘔吐、激越、不安、不眠、傾眠、発汗、血圧の上昇又は低下、めまい、不随意筋収縮、振戦、頻脈、錯乱、散瞳であった。更に、これらの過量投与症例において、飲酒の有無にかかわらず他の精神病用薬を併用していた症例で昏睡、心電図の異常が報告されている。本剤単独投与例では、2000mg (20mg × 100 錠) を服用した海外症例が報告されている。本症例では、心電図上 ST 部の低下がみられたが、胃洗浄及び活性炭投与後に回復している。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

解説：

14.1.1 一般的留意事項として記載している。本剤には PTP (Press Through Package) 包装の仕様があるので、日薬連第 240 号 (平成 8 年 3 月 27 日付) 及び第 304 号 (平成 8 年 4 月 18 日付) 「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。近年 PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがあるので、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1. 海外において、1 日量 10mg ずつ 1 週間間隔で減量し 20mg で 1 週間投与継続し中止する漸減法を実施した臨床試験を集計した結果、漸減期又は投与中止後に観察された有害事象の頻度は 30%、プラセボ群は 20% であった。さらに 10mg まで減量する漸減法を実施した 7~18 歳の患者が対象の試験では本剤 32%、プラセボ群 24% であった。 [8.7 参照]

15.1.2. 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における

自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。[1.、5.1、8.2-8.6、9.1.1、9.1.2 参照]

- 15.1.3. 海外で実施された精神疾患を有する成人患者を対象とした、本剤のプラセボ対照臨床試験の検討結果より、大うつ病性障害の患者において、プラセボ群と比較して本剤投与群での自殺企図の発現頻度が統計学的に有意に高かった（本剤投与群 3455 例中 11 例（0.32%）、プラセボ群 1978 例中 1 例（0.05%））。なお、本剤投与群での報告の多くは 18～30 歳の患者であった。[5.1、8.2-8.6、9.1.1、9.1.2 参照]
- 15.1.4. 主に 50 歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。
- 15.1.5. 海外で実施された臨床試験において、本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。

解説：

- 15.1.1 同一の漸減法*を用いた海外の臨床試験において、減量中又は予め定められた投与終了後の追跡期間に観察された有害事象の発現頻度を記載した。

※：頻度算出根拠となった海外臨床試験で用いた漸減法

（なお、本項に記載した海外臨床試験で用いられた漸減法は、必ずしも一般的ではない。）

成人：1 日量 10mg ずつ 1 週間間隔で減量し 20mg で 1 週間投与継続し中止

小児：1 日量 10mg ずつ 1 週間間隔で減量し 10mg で 1 週間投与継続し中止

- 15.1.2,3 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の併合検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高いことが示された。また、25 歳以上の成人ではこのようなリスクの増加を示す科学的データは得られておらず、65 歳以上では自殺関連事象のリスクが減少する結果が示された。また、大うつ病性障害の成人では、プラセボと比較してパロキセチンを投与された患者で自殺行動の発現頻度が統計学的に有意に高いとの結果が得られ、この多くは 18～30 歳の患者で発現したものであった。うつ病・うつ状態の患者及び他の精神疾患を有する患者では自殺企図のおそれがあるため、投与中の患者の状態の変化等について注意すること。（「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由」の項を参照）
- 15.1.3 海外の疫学調査（主に 50 歳以上を対象に実施）において、本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、三環系抗うつ剤等の抗うつ剤を投与された患者で骨折のリスクが上昇したとの報告がある。転倒や骨密度の低下が骨折の原因とする報告もあるが、現時点では骨折のリスクが上昇する機序は明らかになっていない。
- 15.1.4 海外臨床試験において、本剤を含む SSRI を投与した場合に、精子特性の変化（DNA を損傷した精子の割合が高くなる等）が報告されている^{58,59}。この変化が受精率に影響を与える可能性がある。これらは SSRI による催奇形性について報告したものではない。

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)安全性薬理試験

該当資料なし

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

該当資料なし

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

(3)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考>

「VIII.6.妊婦、授乳婦」の項を参照

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ.11.適用上の注意」の項を参照

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 患者向け資材

その他の患者向け資材：「XIII.備考 その他の関連資料」の項を参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：パキシル錠 5mg、パキシル錠 10mg、パキシル錠 20mg、パキシル CR 錠 6.25mg、パキシル CR 錠 12.5mg、パキシル CR 錠 25mg（グラクソ・スミスクライン株式会社）

同 効 薬：選択的セロトニン再取り込み阻害剤（フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリン、エスシタロプラムシュウ酸塩）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（デュロキセチン塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩）、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ剤（ミルタザピン）

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
パロキセチン錠 5mg「DSEP」	2012年2月15日	22400AMX00325000	2012年6月22日	2012年6月22日
パロキセチン錠 10mg「DSEP」	2012年2月15日	22400AMX00326000	2012年6月22日	2012年6月22日
パロキセチン錠 20mg「DSEP」	2012年2月15日	22400AMX00327000	2012年6月22日	2012年6月22日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加年月日：2014年8月12日

追加内容

効能・効果	用法・用量
社会不安障害	通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20mgを経口投与する。投与は1回10mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減する。
外傷後ストレス障害	通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20mgを経口投与する。投与は1回10～20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
パロキセチン錠 5mg「DSEP」	1179041F3010	1179041F3052	1217070010101 (PTP)100錠(10錠×10)	622170701
パロキセチン錠 10mg「DSEP」	1179041F1050	1179041F1050	1217087010101 (PTP)100錠(10錠×10) 1217087010102 (PTP)500錠(10錠×50)	622170801
パロキセチン錠 20mg「DSEP」	1179041F2056	1179041F2056	1217094010101 (PTP)100錠(10錠×10) 1217094010102 (PTP)500錠(10錠×50)	622170901

X. 管理的事項に関する項目

販売名	包装	GS1 コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
パロキセチン錠 5mg「DSEP」	(PTP) 100錠	04987081783908	14987081182517	24987081182514
パロキセチン錠 10mg「DSEP」	(PTP) 100錠	04987081783953	14987081182562	24987081182569
	(PTP) 500錠	04987081783953	14987081182586	24987081182583
パロキセチン錠 20mg「DSEP」	(PTP) 100錠	04987081783984	14987081182616	24987081182613
	(PTP) 500錠	04987081783984	14987081182630	24987081182637

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料 (安定性)
- 2) 社内資料 (溶出性)
- 3) 三浦貞則ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 137-160
- 4) 筒井末春ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 161-185
- 5) 三浦貞則ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 187-210
- 6) 三浦貞則ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 119-135
- 7) 斎藤正己ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 211-223
- 8) 片岡憲章ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 225-236
- 9) 小林一広ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 237-252
- 10) 筒井末春ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 271-294
- 11) 筒井末春ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 295-314
- 12) 筒井末春ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 253-269
- 13) 上島国利ほか：薬理と治療. 2004 ; 32 : 577-591
- 14) 第II相検証的試験 (660 試験) (パキシル錠：2006年1月23日承認、CTD2.7.6.1)
- 15) 申請する適応症に関する比較対照臨床試験 (パキシル錠：2009年10月16日承認、CTD2.7.6.1.1)
- 16) 第III相試験 (パキシル錠：2009年10月16日承認、審査報告書)
- 17) 非対照臨床試験 (パキシル錠：2009年10月16日承認、CTD2.7.6.2.1)
- 18) 第十七改正日本薬局方解説書 廣川書店 2016:C3983-3990
- 19) Thomas DR, et al. : Psychopharmacology. 1987 ; 93 : 193-200
- 20) Gartside SE, et al. : Br J Pharmacol. 1995 ; 115 : 1064-1070
- 21) Lassen JB : Psychopharmacology. 1978 ; 57 : 151-153
- 22) Kennett GA, et al. : Neuropharmacology. 1994 ; 33 : 1581-1588
- 23) Perrault GH, et al. : Pharmacol Biochem Behav. 1992 ; 42 : 45-47
- 24) 島田 瞭ほか：実中研・前臨床研究報. 1996 ; 20 : 163-167
- 25) Lightowler S, et al. : Pharmacol Biochem Behav. 1994 ; 49 : 281-285
- 26) Cadogan AK, et al. : Br J Pharmacol. 1992 ; 107 (Proc Suppl Oct) : 108P
- 27) 社内資料 (生物学的同等性)
- 28) 入江 廣ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 47-68
- 29) 村崎光邦ほか：薬理と治療. 2000 ; 28 (Suppl 1) : 37-46
- 30) Dalhoff K, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1991 ; 41 : 351-354
- 31) Crewe HK, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1992 ; 34 : 262-265
- 32) Özdemir V, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1997 ; 62 : 334-347
- 33) Albers LJ, et al. : Psychiatry Res. 1996 ; 59 : 189-196
- 34) Hemeryck A, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2000 ; 67 : 283-291
- 35) Sindrup SH, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1992 ; 51 : 278-287
- 36) Kaye CM, et al. : Acta Psychiatr Scand Suppl. 1989 ; 350 : 60-75
- 37) 高橋祥友：日医雑誌. 2000 ; 124 (1) : 59-62.
- 38) 尾鷲登志美ほか：日本臨床. 2001 ; 59 (8) : 1507-1512.

- 39) 平田あゆ子ほか：精神科治療学. 1999 ; 14 (1) : 81-84.
- 40) Ottervanger JP, et al. : Am J Psychiatry. 1994 ; 151 (5) : 781-782.
- 41) Dalhoff K, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1991 ; 41 (4) : 351-354.
- 42) Chambers CD, et al. : N Engl J Med. 2006 ; 354 (6) : 579-587.
- 43) Källén B, et al. : Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008 ; 17 (8) : 801-806.
- 44) Öhman R, et al. : J Clin Psychiatry. 1999 ; 60 (8) : 519-523.
- 45) Marley E, et al. : J Psychiatr Res. 1984 ; 18 (2) : 173-189.
- 46) Feighner JP, et al. : J Clin Psychiatry. 1990 ; 51 (6) : 222-225.
- 47) Bhatara VS, et al. : Clin Pharm. 1993 ; 12 (3) : 222-225.
- 48) <http://download.gsk-clinicalstudyregister.com/files/22991.pdf>
- 49) Young C : J Clin Psychopharmacol. 1997 ; 17 (1) : 65-66.
- 50) Özdemir V, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1997 ; 62 (3) : 334-347.
- 51) Spina E, et al. : Ther Drug Monit. 2001 ; 23 (3) : 223-227.
- 52) Albers LJ, et al. : Psychiatry Res. 1996 ; 59 (3) : 189-196.
- 53) Ghaemi SN, et al. : J Clin Psychopharmacol. 1998 ; 18 (4) : 342-343.
- 54) Hemeryck A, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2000 ; 67 (3) : 283-291.
- 55) Belle DJ, et al. : J Clin Pharmacol. 2002 ; 42 (11) : 1219-1227.
- 56) 西嶋康一ほか：臨床精神医学. 1997 ; 26 (3) : 339-348.
- 57) Benbow SJ, et al. : BMJ. 1997 ; 314 (7091) : 1387.
- 58) Tanrikut C, et al. : Fertil Steril. 2010 ; 94 (3) : 1021-1026.
- 59) Safarinejad MR : J Urol. 2008 ; 180 (5) : 2124-2128.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎後の安定性試験

1. 試験目的

パロキセチン錠 5mg 「DSEP」、錠 10mg 「DSEP」及び錠 20mg 「DSEP」の粉碎した錠剤について、① 40℃、ファルコンチューブ（密栓）、②25℃、75%RH、ファルコンチューブ（開栓）、③2000Lux、ファルコンチューブ（密栓）の条件下で、3 ヶ月または 120 万 Lux・hr 保存し、その安定性を検討した。

2. 試験項目

性状、定量、純度試験（類縁物質）

3. 試験結果

これらの製剤は、粉碎後上記の条件下で、3 ヶ月または 120 万 Lux・hr は安定であることを確認した。

(2) 経管通過性試験

1. 試験目的

パロキセチン錠 5mg 「DSEP」、錠 10mg 「DSEP」及び錠 20mg 「DSEP」について、崩壊懸濁試験における崩壊・懸濁の状態と、経管通過性試験における経管栄養チューブの通過性を検討した。

2. 試験方法

(1) 崩壊懸濁試験… ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤 1 個を入れてピストンを押し込む。ディスペンサーに 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして、ディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、その後 5 分間放置し、崩壊・懸濁の状況を観察した。

なお、5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。

また、10 分以内に崩壊・懸濁しない場合は、試料を破砕し、同様の操作を行う。

(2) 通過性試験… 崩壊懸濁性試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr.（フレンチ）の経管栄養チューブに約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を確認する。懸濁液を注入した後に 20 mL の水を同じディスペンサーで吸い取り、注入してチューブを洗う時、ディスペンサー及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

3. 試験材料

製 剤 名：パロキセチン錠 5mg 「DSEP」、錠 10mg 「DSEP」及び錠 20mg 「DSEP」

使用器具：ディスペンサー（20mL シリンジ）、経管栄養チューブ（8Fr.）

4. 試験結果

パロキセチン錠 5mg 「DSEP」、錠 10mg 「DSEP」及び錠 20mg 「DSEP」は、崩壊懸濁試験においては、5 分以内に崩壊・懸濁した。

また、通過性試験において、8Fr. 経管栄養チューブを通過した。

製剤	(1) 崩壊懸濁試験				(2) 通過性試験
	水 (約 55℃)		粉碎・破壊→水		通過サイズ
	5分	10分	5分	10分	
錠 5mg、錠 10mg、錠 20mg	○				経管栄養チューブ (8Fr.)

○：完全崩壊

×：投与困難な崩壊状態

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状態

注)

懸濁溶液を経管チューブにて投与することは、適用外使用になります。また、その場合の体内動態データはありません。

本データは、懸濁溶液の経管チューブを用いての使用における「効果・安全性・品質」を保証するものではありません。

製品を加工する行為は PL 法の対象となり、その製造物責任は加工した医療関係者に帰することとなります。

2. その他の関連資料

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601